

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
damaliger kommissarischer Direktor:

Prof. Dr. med. S. Bettge

**Untersuchungen zur Frage der Ersetzbarkeit
der Inulinclearance
durch das single-shot-Co⁵⁷-Vit-B12-Verfahren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität

Vorgelegt von
Jutta Pontani
aus Weilburg

Gießen 1969

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
damaliger kommissarischer Direktor:
Prof. Dr. med. S. Bettge

**Untersuchungen zur Frage der Ersetzbarkeit
der Inulinclearance
durch das single-shot-Co⁵⁷-Vit-B12-Verfahren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität

Vorgelegt von
Jutta Pontani
aus Weilburg

Gießen 1969



Dekan: Professor Dr. H. Rettig
Referent: Professor Dr. S. Bettge
Korreferent: Professor Dr. H. J. Dengler

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	S.	1
II. Eigene Fragestellung	S.	7
III. Methodik	S.	9
IV. Ergebnisse	S.	17
1. Das untersuchte Patientengut	S.	17
2. Gegenüberstellung und Vergleich der Clearancewerte	S.	27
3. Statistische Auswertung	S.	30
V. Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse	S.	35
VI. Literaturverzeichnis	S.	40

I. Einleitung.

Es besteht ein verständliches Bedürfnis, zeitraubende oder in der Durchführung aufwendige Untersuchungsverfahren durch einfachere zu ersetzen. Unbedingtes Erfordernis ist jedoch eine gleichbleibende Verlässlichkeit und Genauigkeit der anfallenden Werte.

Als eine wichtige Methode zur Erfassung und Differenzierung von Nierenerkrankungen hat sich die Bestimmung der Clearance in die klinische Diagnostik eingeführt. Auch hier zeigt sich das Bestreben, komplizierte Verfahren durch solche zu ersetzen, die in Anwendung und Durchführung weniger Aufwand erfordern, dennoch aber brauchbare Ergebnisse liefern können. Nicht zuletzt gewinnen dabei auch Gesichtspunkte, wie die der Gefährdung und Belastung eines Patienten, Bedeutung. In diesem Zusammenhang hatte es sich immer als nachteilig erwiesen, daß die üblichen Verfahren zur Bestimmung der Clearance eine Dauerkatheterisierung des Patienten erforderlich machen. Insbesondere die damit verbundene Infektionsgefährdung gab Veranlassung, nach Methoden zu suchen, die es gestatten, auf diesen, ja auch für das subjektive Befinden eines Patienten nachteiligen Eingriff zu verzichten (S. BETTGE und G. SIMON, 1955 u.a.).

Wie vielfach innerhalb der modernen klinischen Diagnostik, schien die Anwendung radioaktiv markierter Substanzen auch hier weiterzuführen. So versuchte man mittels markierten Jod-, Chrom- und Cobalt-Verbindungen brauchbare Verfahren zur Bestimmung der Nierenausscheidungsfähigkeit zu entwickeln (W.E. ADAM, H. HARDT, K.G. BONATZ und S. BETTGE, 1967; H.G. HEINZE, G. HÖR, H. STEINHOFF, H.W. PABST und D. HADID, 1965; W.B. NELP, H.N. WAGNER jr. und R.C. REBA, 1964).

Die Anwendung relativ einfacher physikalischer Zähl- und Meßmethoden machte die bisher üblichen, zum Teil komplizierten chemischen Aufbereitungen überflüssig. Darüber hinaus schien es auch möglich, mit Hilfe der sog. single-shot-Methode (mit der sich die vorliegende Untersuchung befaßt) eine Dauerkatheterisierung zu umgehen. Die diesbezüglichen Untersuchungen sind jedoch noch nicht abgeschlossen, die Forschung befindet sich auch hier noch voll im Fluß.

Als Standardverfahren zur Bestimmung des Glomerulum-Filtrates hat sich die bisher übliche Inulin-Clearance weithin durchgesetzt. Zwar kann hiermit, dh., durch den gleichzeitigen chemischen Nachweis von Inulin im Plasma und im Urin, die glomeruläre Filtrationsrate relativ genau gemessen werden, jedoch ist das Verfahren durch die genannten Nachteile eines verhältnismäßig komplizierten chemischen Nachweises sowie vor allem auch der Notwendigkeit einer Dauerkatheterisierung des Patienten belastet.

Mit Fragen einer möglichen Ersetzung der Inulin-Clearance durch anderweitige Verfahren befaßten sich u.a. D.M. WATKIN, Ch.H. BARROWS, B.F. GHOW a. N.W. SHOCK (1961). Diese Autoren versuchten, statt mit dem

bisher üblichen Inulin, die renale Ausscheidung mittels (inaktivem) Vit-B12 zu bestimmen. Anlaß war die Beobachtung, daß - ähnlich wie nach Inulingaben - auch nach parenteraler Applikation von Vit-B12 bei nierenkranken Patienten eine Verzögerung der renalen Ausscheidung eintritt. Auf Grund dieser Beobachtung vermuteten WATKIN und Mitarbeiter, daß der Ausscheidungsmodus bei Vit-B12 vielleicht der gleiche sein könnte, wie der bei Inulin. Damit - so folgerten sie - ergäben sich möglicherweise neue Gesichtspunkte für die Clearance-Forschung. Zur näheren Prüfung wurden simultane Ausscheidungsuntersuchungen mit Inulin und Vit-B12 durchgeführt. Zunächst zeigte sich hierbei, daß erst bei einer Plasmakonzentration von mindestens 12 ~~mg~~ Vit-B12/ml die Urinausscheidung proportional dem Plasmaspiegel wurde. Bei niedrigerem Plasmaspiegel ließ sich kein Vit-B12 im Urin nachweisen, da dann - wie nachgewiesen werden konnte - eine ausschließliche Bindung an Plasmaproteine stattfindet. Erst nach Absättigung dieser Proteinbindungskapazität, die zu 75% an alpha-1 und alpha-2 Globuline erfolgt, kommt eine glomeruläre Filtration in Gang. Allerdings konnte die dann feststellbare Proportionalität zwischen B12-Gehalt im Plasma und im Urin noch nichts über den Modus der Ausscheidung im Einzelnen aussagen, da es sich bei den gemessenen Größen jeweils nur um Endwerte handelte. Entsprechende Konzentrationsverhältnisse hätten sich z.B. auch aufgrund tubulärer Sekretions- und gleichzeitiger Resorptionsvorgänge ergeben können, durch Vorgänge also, die neben der glomerulären Filtration einherlaufen. Ohne weitere Untersuchungen war somit eine Vergleichbarkeit der Vit-B12-Clearance mit der Inulinausscheidung (von der

ja bekannt ist, daß sie rein glomerulär erfolgt) nicht möglich. Hier setzten weitere Forschungen ein, und zwar mittels radioaktiv markiertem Vit-B12. W.B. NELP, H.N. WAGNER jr. und R.C. REBA (1964) untersuchten die Ausscheidung von markiertem Vit-B12 an aglomerulären Krötenfischen. Nach intramuskulärer Applikation von $2000 \mu\text{g Co}^{60}$ -Vit-B12 fanden sie nach 38-tägiger Beobachtungszeit einen Aktivitätsverlust von nur 6%, so daß die Möglichkeit einer tubulären Sekretion weitgehend ausschied. Gleichzeitig vorgenommene stop-flow-Untersuchungen an Hunden mit Inulin und Co^{57} -Vit-B12 zeigten einen sich entsprechenden Anstieg der Serumkonzentrationen von Inulin und Vit-B12, während die Clearancewerte jeweils gegen Null abfielen. Damit war wahrscheinlich gemacht, daß Vit-B12 - wie Inulin - weder durch die Nierentubuli sezerniert noch reabsorbiert wird. Schließlich lieferten simultan durchgeführte Inulin- und Co^{57} -Vit-B12-Clearance-Untersuchungen, die von den gleichen Autoren an 21 Patienten vorgenommen wurden, ein Verhältnis der freien, nicht eiweißgebundenen Co^{57} -Vit-B12-Clearance zur Inulin-Clearance von $0,99 \pm 0,08$. Das dabei verwendete Patientengut bestand sowohl aus Patienten mit normaler als auch mit eingeschränkter Nierenfunktion. Weitere Arbeiten zu diesem Thema legten A. BRECKENRIDGE a. A. METCALFE-GIBSON (1965), sowie R.E. CUTLER a. H. GLATTE (1965) vor. Wie auch die vorgenannten Autoren verglichen diese Untersucher die Ausscheidung von Inulin mit der von Co^{57} -Vit-B12, wobei sich - ihren Mitteilungen zufolge - ebenfalls eine hohe Übereinstimmung feststellen ließ. Der B12: Inulin Quotient wurde mit 0,99 bei einer Standardabweichung

von 0,09 bzw. 0,15 angegeben.

Die Ersetzung der Inulinmethode durch das Co⁵⁷-Vit-B12-Verfahren schien nach diesen Ergebnissen also grundsätzlich möglich. Allerdings wurden die genannten Untersuchungen sämtlich im Fließgleichgewicht, d.h., bei konstantem Plasmaspiegel, durchgeführt. Zwar waren damit die bei der Inulin-Clearance notwendigen chemischen Nachweismethoden durch weit einfachere radioaktive Bestimmungen ersetzt, jedoch erforderte die Versuchsanordnung im Fließgleichgewicht nach wie vor die Anwendung eines Dauerkatheters. Es lag daher nahe, nach Verbesserungen zu suchen, die es erlaubten, auch auf diesen, gleichermaßen gefährdenden wie auch belastenden Eingriff zu verzichten.

In diesem Zusammenhang führten M. AURELL (1965), M. SLAPAK a. D.M. HUME (1965) Untersuchungen mit der sog. single-shot-Methode durch. Der Grundgedanke war der, nach einmaliger intravenöser Applikation von Co⁵⁷-Vit-B12 die Größe des Glomerulum-Filtrates aus dem Aktivitätsabfall im Plasma zu bestimmen. Nachdem durch die erwähnten Voruntersuchungen hinreichende sichergestellt war, daß nach Sättigung der Proteinbindungskapazität der Verlust an aktivem Co⁵⁷-Vit-B12 im Plasma allein auf die glomeruläre Filtration bezogen werden konnte, war es möglich, überhaupt auf Urinuntersuchungen zu verzichten. Die Anordnung verlangte lediglich, nach einmaliger Zuführung von markiertem Vit-B12 in bestimmten zeitlichen Abständen Aktivitätsmessungen im Plasma durchzuführen. Neben der Vereinfachung, die durch den Wegfall der sonst üblichen chemischen Nachweismethoden erreicht wurde, war damit auch eine Dauerkatheterisierung überflüssig geworden.

Die auf diese Weise erzielten Erleichterungen bei der Durchführung einer so wichtigen klinischen Untersuchung, wie es die Feststellung der glomerulären Filtrationsfähigkeit der Niere darstellt, sind tatsächlich beträchtlich. Wenn es offenbar dennoch nicht gelungen ist, die herkömmliche Inulin-clearance durch das neue Verfahren zu ersetzen, so mögen dafür mehrere Gründe maßgebend sein. Abgesehen davon, daß nur wenige Kliniken ausstattungsmäßig in der Lage sind, isotonen-diagnostische Untersuchungen durchzuführen, bedarf es wohl immer einer gewissen Zeit bis sich neuartige Methoden durchsetzen können, auch wenn ihre Anwendung Vorteile verspricht. Entscheidender indes dürfte der Umstand sein, daß hinreichend fundierte Erfahrungen, vor allem an klinischen Untersuchungsgruppen, noch ausstehen, zumindest nicht in ausreichender Anzahl vorliegen. Soweit aus der Literatur ersichtlich ist, sind im deutschsprachigen Bereich bisher nur einige wenige klinische Untersuchungen zu diesem Fragenkomplex durchgeführt worden. Zu nennen ist hier einmal die Arbeit von J.P. HAAS und W. PRELLWITZ (1966). Diese Autoren führten Untersuchungen an insgesamt 31 meist nierenkranken Patienten durch, wobei sie in separaten Untersuchungsschritten einmal die Bestimmung der Glomerulumfiltration mit Hilfe der klassischen Inulin-Clearance im Fließgleichgewicht und zum anderen die Bestimmung der Filtration unter Anwendung des single-shot-Co⁵⁷-Vit-B12-Verfahrens vornahmen. Aufgrund ihrer Ergebnisse gelangen HAAS und PRELLWITZ (1966) zu einer uneingeschränkten Befürwortung der single-shot-Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance. Sie weisen dabei besonders auf die relative Einfachheit der Bestimmung und die Vermeidung von Infektionsgefährdungen durch Umgehung der sonst notwendigen Katheterisierung hin. Nach ihrer Meinung muß das neue Verfahren "heute als Mittel der Wahl zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates angesehen werden" (1966, S. 621). Zu ähnlichen

Resultaten gelangt eine zweite, hier zu nennende Arbeit von L. HESSE und H. UTHGENANT (1966). Diese Autoren führten vergleichende Clearancebestimmungen an insgesamt 20 Versuchspersonen durch. Nachdem sie, wie auch die vorgenannten Untersucher, auf die Unschädlichkeit der Strahlenbelastung hinweisen, gelangen auch sie zu dem Ergebnis, daß die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mittels des Co^{57} -Cyanocobalamin-Verfahrens der herkömmlichen Inulin-Clearance überlegen sei.

Diese Arbeiten in Verbindung mit den vorgenannten Veröffentlichungen aus dem anglo-amerikanischen Sprachbereich lassen den Schluß zu, daß es sich bei der single-shot- Co^{57} -Cyanocobalamin-Clearance um eine für die Klinik der Nierenerkrankungen höchst bedeutsame Neuentwicklung handelt. Weitere Untersuchungen über die verschiedenen Aspekte dieses Verfahrens erscheinen daher angezeigt, ein Umstand der zu dem vorliegenden Untersuchungsvorhaben Veranlassung gab.

II. Eigene Fragestellung.

Wie dargelegt, handelt es sich bei der single-shot- Co^{57} -Cyanocobalamin-Clearance um ein relativ neuartiges Verfahren, über das - gemessen an seiner möglichen Bedeutung für die Klinik - noch relativ wenig Erfahrungen vorliegen. Es erschien uns daher angezeigt, die bisher mitgeteilten Ergebnisse durch eigene Untersuchungen an einem möglichst umfangreichen Versuchsgut zu überprüfen und zu ergänzen. Auch ergibt

sich der Eindruck, daß unter dem Blickpunkt statistischer Auswertungsgesichtspunkte die bisher vorgelegten Untersuchungen Fragen offen lassen. So z.B. erscheint es wichtig, statistisch vorgeplante Untersuchungen unter Heranziehung von Vergleichsgruppen durchzuführen, d.h., neben Befunderhebungen an kranken, auch Untersuchungen an entsprechenden Auswahlgruppen gesunder Versuchspersonen vorzunehmen. Dieser Gesichtspunkt erschien uns besonders beachtenswert, da es ohne nähere Untersuchungen nicht auszuschließen ist, daß die von den genannten Autoren behauptete Entsprechung von Inulinausscheidung einerseits und Vit-B12-Ausscheidung andererseits in verschiedenen Gruppen (gesund oder krank) Änderungen aufweisen könnte. Dies zumal solche Verhältnisse z.B. in Bezug auf die klassische Methode der endogenen Kreatinin-Clearance ja tatsächlich bekannt sind (P. DOERING, R. KOCH, H. SCHROETER und M. SCHWAB, 1953). J.P. HAAS und W. PRELLWITZ (1966) gehen auf solche Fragen nicht ein, da sie nach eigenen Angaben ihre Bestimmungen bei "meist nierenkranken Patienten" durchführten (1966, S. 618). Uns erschien dieser Aspekt durch Anwendung entsprechender statistischer Verfahren (Gruppenvergleichstests) einer näheren Nachprüfung wert. Die der hier vorliegenden eigenen Untersuchung zu Grunde gelegten Fragestellungen lassen sich im Einzelnen wie folgt präzisieren:

1. Durch Untersuchungen an einer größeren Gruppe nieren-gesunder und nierenkranker Vpn. sollen die bisher vorliegenden Erfahrungen über die Brauchbarkeit der single-shot-Co⁵⁷-Cyanocobalamin-Clearance erweitert, nachgeprüft, ggf. auch durch neue Gesichts-

punkte ergänzt werden. Wie bei allen Autoren, die sich mit diesem Fragenkomplex beschäftigten, stand auch hier der Gedanke im Hintergrund, die bisher übliche, in der Durchführung relativ aufwendige und für den Patienten belastende Inulin-Clearance durch ein neues, einfacher zu handhabendes Verfahren zu ersetzen.

2. Durch Anwendung besonderer statistischer Prüfmethoden sollte festgestellt werden, ob die von den meisten Autoren behauptete Entsprechung zwischen Inulin- und Co⁵⁷-Cyanocobalamin-Ausscheidung gegenüber dem Merkmal: nierengesund oder nierenkrank tatsächlich invariabel ist, oder ob hier mit Änderungen, die eventuell für die Beurteilung wichtig sein könnten, zu rechnen ist.

III. Methodik.

Unser Versuchsgut bestand aus insgesamt 30 Vpn., von denen 15 nierengesund und 15 nierenkrank waren. In zeitlichem Abstand von je 24 Stunden führten wir bei jeder Vp. Clearance-Bestimmungen durch, und zwar einmal nach der klassischen Inulin-Methode und zum anderen nach dem single-shot-Co⁵⁷-Vit-B12-Verfahren. Die Bestimmung der Inulin-Clearance führten wir auf folgende Weise durch: Die nüchterne Vp. erhält zunächst 1000 ccm ungesüßten Tee. Die eigentliche Untersuchung beginnt 1 Stunde später mit der Entleerung und anschließenden Spülung der Blase über einen Blasenkathe-

ter. Die Blasenspülung wird mit 50 ml physiologischer Kochsalzlösung und 20 ml Luft vorgenommen. Urin und Spülflüssigkeit werden in einem graduierten Gefäß aufgefangen. Sie gelten als "Uo".

Sodann wird dem Patienten 10 ml Venenblut als "Bo" zur Leerwertbestimmung entnommen und am gleichen Arm eine intravenöse Dauerinfusion angelegt. Die Infusionsflüssigkeit enthält in 200 ml Grundsubstanz (Laevulose) 5 g Inulin. Um einen möglichst konstanten Inulin-Plasmaspiegel zu erzielen wird die Tropfgeschwindigkeit wie folgt variiert: Zunächst Schnellinfusion mit 80 Tr/min, nach 20 Minuten Verminderung der Tropfenzahl auf 20 Tr/min.

60 Minuten nach Versuchsbeginn erneute Entleerung und Spülung der Blase in der bereits oben beschriebenen Weise. Urin und Spülflüssigkeit werden verworfen, während das Ende der Blasenspülung notiert wird, da dieser Zeitpunkt dem Beginn der 1. Clearance-Periode entspricht.

Über eine am anderen Arm angebrachte Verweilkanüle werden dann 10 ml Venenblut als "B1" entnommen.

Nach 15 Minuten wird die Blase wiederum entleert und gespült. Urin und Spülflüssigkeit hebt man als "U1" in einem graduierten Gefäß auf. Das Ende der Blasenspülung wird als Ende der 1. Clearance-Periode notiert. Die Zeitdauer einer Clearance-Periode umfaßt somit den Abstand zweier Blasenspülungen.

Die 2. Clearance-Periode beginnt wieder mit der Entnahme von 10 ml Venenblut als "B2". Der Mittelwert der Inulin-Plasmakonzentration von dieser und der vorigen Blutabnahme entspricht dabei der eigentlichen Test-

stoffkonzentration im Blut während der 1. Clearance-Periode.

Nach demselben Verfahren werden noch zwei Clearance-Perioden angeschlossen, sodaß am Ende der Untersuchung 4 Urin- und 5 Blutentnahmen vorliegen. Der chemische Nachweis von Inulin in den einzelnen Blut- und Urinproben erfolgt nach der von ROE, EPPSTEIN und GOLDSTEIN angegebenen Methode.

Für jede der drei Clearance-Perioden werden die Urinmenge sowie der Teststoffgehalt im Urin bestimmt und zu dem jeweiligen Inulin-Plasmaspiegel nach der Clearance-Formel ($C = \frac{U \times V}{P}$) in Beziehung gesetzt.

Anschließend wird der durchschnittliche Wert der drei Clearance-Perioden errechnet und auf eine mittlere Körperoberfläche von 1,73 qm korrigiert. Für die Inulin-Clearance ergibt sich so ein Normalwert von etwa 120 ml/min/1,73 qm mit einer Schwankungsbreite von $\pm 10\%$.

Bei der Durchführung der Co^{57} -Cyanocobalamin-Clearance verwendeten wir - auch aus Gründen einer besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse - das von J.P. HAAS und W. PRELLWITZ (1966) angegebene Verfahren. Im einzelnen gingen wir dabei wie folgt vor:

Zu Beginn des Versuches erhielt die Vp. 5000 μg inaktives Cyanocobalamin i.v. injiziert. Hierdurch sollte eine Sättigung der Plasmaproteinbindungskapazität, die zwischen 1 und 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ liegt, erzielt werden. Nach 20 min wurden dann 3 μCi Co^{57} -Vit-B12 intravenös verabfolgt. Dieser Zeitpunkt stellte zugleich den Beginn der Co^{57} -Cyanocobalamin-Clearance dar (to). Mittels einer vorher angelegten Verweilkanüle am anderen Arm erfolgten in zeitlichen Abständen von 10, 20, 30, 60,

80, 100, 120, 140, 160 und 180 Minuten (von 0 an gerechnet) Blutentnahmen. Durch Messungen im Borlochkristall wurden dann anschließend die Aktivitäten der zu den verschiedenen Zeitpunkten entnommenen Plasma-proben bestimmt. Das Meßinstrument war zuvor spektrometrisch auf den photo-peak des Cobalt geeicht worden. Dann wurden die gefundenen Plasmaaktivitäten in Abhängigkeit von der Zeit in ein halblogarithmisches Koordinatensystem eingetragen, und zwar in der Weise, daß die logarithmisch angeordnete Ordinate die Aktivität, die natürlich skalierte Abszisse den zugehörigen Zeitwert charakterisierten.

Wie von allen Autoren berichtet, fanden auch wir einen typisch zweiphasischen Kurvenverlauf. In einem Zeitabschnitt, der im allgemeinen die ersten 50-80 Minuten umfaßte, erfolgte ein rascher Abfall des Gehaltes an markiertem Vit-B12. Danach setzte ein langsamer, annähernd linear verlaufender Aktivitätsverlust ein. Die erste rasche Abnahme entspricht der initialen Verteilung des injizierten Co^{57} -Vit-B12 im sog. Vit-B12-Verteilungsraum, der dann einsetzende stetige Abfall entspricht der eigentlichen glomerulären Filtrationsrate. Diese letzte, für die Bestimmung eigentlich wichtige Phase, wird als die sog. Ausscheidungsphase bezeichnet. Die Berechnung der Größe des Glomerulumfiltrates aus der Aktivitätsabnahme erfolgt nach der Formel: $C = K \times V$.

C bedeutet die Menge des Glomerulumfiltrates ausgedrückt in ml/min, bezogen auf eine Standardkörperoberfläche von 1,73 qm

($C = \text{ml/min/1,73 qm}$).

K stellt eine Eliminationskonstante dar. Sie errech-

net sich aus der Formel:

$$\frac{\log n^2}{T/2} \quad (\text{min}^{-1}).$$

$T/2$ bezeichnet hierbei den Zeitpunkt, an dem die Aktivität auf die Hälfte desjenigen Wertes abgesunken ist, der sich durch Extrapolation der langsamen Ausscheidungsphase auf den Zeitpunkt t_0 errechnen läßt. Die Bestimmung dieser fiktiven (Ausgangs-) Aktivität erfolgt dabei in der Weise, daß man die Kurve, die die Ausscheidungsphase charakterisiert, zur Ordinate hin extrapoliert. Die Stelle, an der die gedachte Verlängerung die Ordinate schneidet, bezeichnet dann die Größe der Aktivität zum Zeitpunkt t_0 . Sie entspricht nicht der Menge der ursprünglich applizierten Aktivität, da diese ja - wie ausgeführt - zu einem Teil in die Vit-B12-Verteilungsräume abwandert (und damit der Filtration entgeht). Der durch Extrapolation gewonnene Wert stellt vielmehr den Betrag an Aktivität (zum Zeitpunkt t_0) dar, von dem aus - rechnerisch gesehen - der Verlust an Aktivität, der auf der glomerulären Filtration beruht, seinen Ausgang nimmt.

Das Vit-B12-Verteilungsvolumen V , ergibt sich aus dem Quotienten der gebildet wird aus der ursprünglich injizierten Gesamtmenge an Co^{57} -Vit-B12 und dem eben erwähnten, durch Extrapolation gewonnenen Aktivitätswert bei t_0 .

Zur besseren Veranschaulichung des methodischen Vorgehens seien die einzelnen Untersuchungsschritte - so wie sie von uns vorgenommen wurden - am Beispiel einer Vpn. dargestellt:

Patientin E.K., Fall Nr. 14 des Untersuchungsmaterials. Es handelt sich um eine 67-jährige Patientin, die unter der klinischen Diagnose einer Kimmelstiel-Wilson'schen Glomerulosklerose in die Medizinische

Poliklinik aufgenommen wurde. Bei Frau E.K. war seit dem 30. Lebensjahr ein Diabetes mellitus bekannt, der zuletzt mit täglich 40 E Depot Insulin behandelt wurde. Subjektiv klagte die Patientin über ein Nachlassen der Sehkraft beider Augen sowie über zunehmende Schwellungen im Bereich beider Unterschenkel. Bei der klinischen Untersuchung fanden sich ausgeprägte prätibiale- und Knöchelödeme, Augenhintergrundsveränderungen im Sinne einer diabetischen Retinopathie sowie ein Hypertonus (180/120 mmHg). Labordiagnostisch ließen sich folgende Befunde erheben: Aus dem Blutzuckertagesprofil (117 mg%, 165 mg%, 130 mg%) und der Harnzuckerausscheidung (>50 g/24 Std.) wurde deutlich, daß der Diabetes mellitus mit 40 E Depot Insulin befriedigend eingestellt war. Es bestand bei Frau E.K. eine Proteinurie von 3-5 ‰ Esbach und eine deutliche Retention harnpflichtiger Substanzen (Harnstoff: 60,5 mg%, Kreatinin: 1,75 mg%).

Um die noch vorhandene Funktionstüchtigkeit der Nieren besser erfassen zu können, nahmen wir bei der Patientin Clearance-Untersuchungen vor. Wir bestimmten zunächst die effektive Nierendurchblutung mit PAH und das GF mit Inulin nach der üblichen Methode im Fließgleichgewicht. Dabei ergab sich für die PAH-Clearance ein Wert von 360 ml/min/1,73 qm, für die Inulin-Clearance ein Wert von 77,5 ml/min/1,73 qm.

24 Stunden nach Durchführung der Inulin-Clearance nahmen wir die Bestimmung des GF nach der hier diskutierten Methode, dem single-shot-Co⁵⁷-Vit-B12-Verfahren vor. Zur Absättigung der B12-Plasmaproteinsbindung erhielt die Pat. zunächst 5000 μ g inaktives Vit-B12 intravenös injiziert. 20 Minuten später wurden dann 3 μ ci Co⁵⁷-Vit-B12 ebenfalls i.v. verabfolgt. Dieser

Zeitpunkt wurde als t_0 den späteren Berechnungen zugrunde gelegt (s. Seite 11).

Die Applikation des aktiven Vit-B12 geschah im Einzelnen wie folgt:

3 $\mu\text{Ci Co}^{57}$ -Vit-B12 wurden in 11 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst. Von dieser Lösung erhielt die Patientin 10 ml i.v. injiziert, während 1 ml als Standardlösung zurückbehalten wurde. In zeitlichen Abständen von 10, 20, 30, 60, 80, 100, 120, 140, 160 und 180 Minuten (von t_0 an gerechnet) entnahmen wir mittels einer zuvor am anderen Arm angelegten Verweilkanüle jeweils 5 ml Blut. In diesen insgesamt 10 Fraktionen bestimmten wir den Gehalt an aktivem Co^{57} -Vit-B12. Die einzelnen Aktivitätswerte wurden dann, in Abhängigkeit von der Zeit, in ein halb-logarithmisches Koordinatensystem eingetragen. Bei Frau E.K. ergab sich dabei folgendes Diagramm:

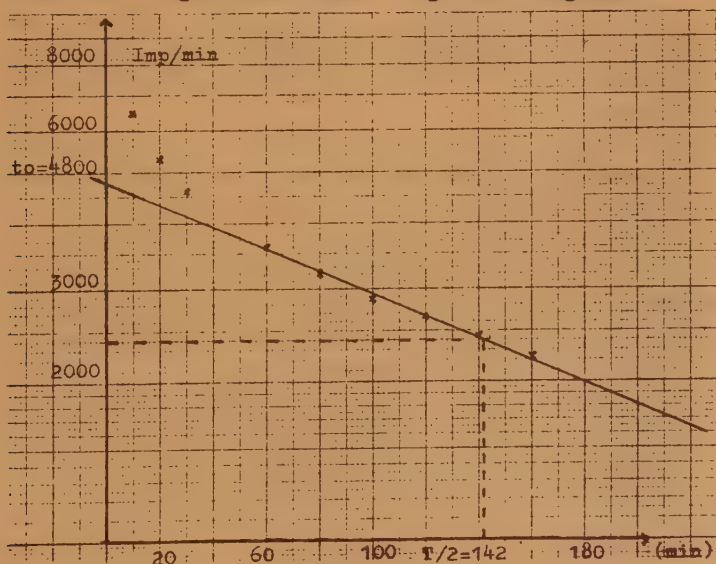


Abb. 1

Co^{57} -Vit-B12-Aktivität im Plasma in Abhängigkeit von der Zeit (Fallbeispiel).

Die Verrechnung der angefallenen Meßwerte erfolgte mittels der bereits angegebenen Formeln (s. Seite 12) in folgender Weise:

Als Aktivität zum Zeitpunkt t_0 errechnete sich ein Wert von 4800 Imp/min.

$T/2$, d.h., der Zeitpunkt zu dem die Aktivität auf die Hälfte abgesunken war, betrug 143 Minuten (s. Diagramm).

Dann wurde das Vit-B12-Verteilungsvolumen, d.h., der Quotient gebildet aus der ursprünglich verabfolgten Gesamtaktivität und der Aktivität zum Zeitpunkt t_0 bestimmt. Da die Patientin 10 ml der Gesamtlösung erhalten hatte, die Aktivität in der zurückgehaltenen Standardlösung von 1 ml 6121160 Imp/min betrug, ergab sich eine verabfolgte Gesamtaktivität von 6121160 (Imp/min) $\times$ 10 (ml).

V bestimmte sich damit wie folgt:

$$V = \frac{6121160 \times 10 \text{ (Imp/min) (ml)}}{4800 \text{ (Imp/min)}}$$

Die Eliminationskonstante $K = \frac{\log n \cdot 2}{T/2} \text{ (min}^{-1}\text{)}$ ergab in dem hier angeführten Beispiel 0,0049 (min^{-1}).

Die Körperoberfläche der Pat. bei einem Körpergewicht von 69,8 kg und einer Körpergröße von 161 cm errechnete sich auf 1,73 qm (Nomogramm nach der Formel von DU BOIS). Da dieser Wert zufällig dem Standardwert entspricht, war eine entsprechende Korrektur nicht erforderlich.

C, d.h., Produkt aus V $\times$ K bezogen auf eine Standardkörperoberfläche von 1,73 qm, ließ sich für die Patientin E.K. somit auf 62,5 ml/min/1,73 qm bestimmen.

In dieser Weise erhielten wir für jede Vp. zwei Clearance-Werte. Da unser Ausgangsmaterial aus 30 Vpn. bestand, verfügten wir über 2 x 30 Werte, so daß eine Bearbeitung unter statistischen Gesichtspunkten möglich wurde. Entsprechend den Fragestellungen, um deren Beantwortung es uns ging, erfolgte eine statistische Auswertung in zwei Richtungen:

1. Es sollte das Maß der durchschnittlichen Abweichung bzw. Übereinstimmung zwischen den (auf den beiden unterschiedlichen Wegen erhaltenen) Meßwerte ermittelt werden, und zwar bezogen auf die Gesamtheit der untersuchten Vpn.
2. Durch Anwendung entsprechender Prüfverfahren (WILCOXON-Test) sollte festgestellt werden, ob die für die Gesamtheit ermittelte Abweichung bzw. Übereinstimmung durch Aufgliederung der Stichprobe nach dem Merkmal: nierengesund oder nierenkrank eine Änderung erfährt.

IV. Ergebnisse.

1. Das untersuchte Patientengut.

Den Ergebnissen im Einzelnen sei zunächst ein Überblick über den Kreis der zur Untersuchung herangezogenen Patienten vorangestellt. Die Auswahl der Versuchspersonen - es handelte sich in allen Fällen um stationäre und ambulante Patienten der Medizinischen Poliklinik der Justus Liebig-Universität Gießen - erfolgte unausgelesen. Es wurde lediglich darauf geachtet, daß je zur Hälfte Nierengesunde und Nierenkranke den Bestimmungen zugeführt wurden.

Im folgenden sind die Patienten - und zwar, geordnet nach den beiden Gruppen: nierenkrank und nierengesund - einzeln angeführt. Um einen Eindruck von der Art des verwendeten Materials zu vermitteln, seien jeweils das Alter der Vpn., die gestellte Diagnose, sowie einige klinische Daten (erhoben zum Zeitpunkt unserer Untersuchung) stichwortartig genannt. Dabei sind auch die Clearance-Werte, wie sie sich nach den beiden verschiedenen Verfahren bestimmen ließen, gegenübergestellt.

A. Nierenerkrankte Patienten.

1. Pat. F.D., 53 J.

Klin. Diagnose: chron. Glomerulonephritis mit Präurämie

RR: 210/120 mm Hg

Harnstoff: 91,0 mg%

Kreatinin: 3,15 mg%

Urin: Esbach 1,1 - 1,8 ‰

Sediment: vereinzelt Ery., Leuko., Bakterien.

Inulin-Clearance: 37,0 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 33,5 ml/min/1,73 qm

2. Patientin E.V., 56 J.

Klin. Diagnose: chron. Niereninsuffizienz infolge chron. Pyelonephritis.

RR: 145/95 mm Hg

Harnstoff: 155,2 mg%

Kreatinin: 3,4 mg%

Sediment: mehrere Leuko. und Bakterien

Inulin-Clearance: 26,2 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 27,3 ml/min/1,73 qm

3. Pat. J.P., 48 J.

Klin. Diagnose: chron. Pyelonephritis.

RR: 140/70 mm Hg

BSG: 45/94

Harnstoff: 42,5 mg%

Kreatinin: 1,70 mg%

Urin: Esbach 2 ‰

Sediment: viele Ery., Leuko., hyaline Zylinder
und Bakterien.

Inulin-Clearance: 87,9 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 89,0 ml/min/1,73 qm

4. Patientin A.M., 45 J.

Klin. Diagnose: chron. Pyelonephritis.

RR: 135/80 mm Hg

BSG: 70/110

Harnstoff: 37,5 mg%

Kreatinin: 1,04 mg%

Urin: Eiweißhauch

Sediment: vereinzelt Leuko., einige Platten- und
Rundepithelien sowie Bakterien.

Inulin-Clearance: 75,0 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 73,0 ml/min/1,73 qm

5. Patientin H.R., 44 J.

Klin. Diagnose: Verdacht auf chron. Pyelonephritis.

RR: 150/90 mm Hg

BSG: 28/64

Harnstoff: 32,1 mg%

Kreatinin: 0,67 mg%

Sediment: viele Leuko., Bakterien und Platten-
epithelien.

Inulin-Clearance: 60,9 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 72,9 ml/min/1,73 qm

6. Pat. N.W., 27 J.

Klin. Diagnose: Pyelonephritis, Schrumpfniere
rechts, mit Gefäßuntergängen.

RR: 165/95 mm Hg

Harnstoff: 40,7 mg%

Kreatinin: 1,20 mg%

Urin: Esbach 1,5 ⁰/oo

Sediment: einige Ery., vereinzelt Leuko. und Bak-
terien sowie Plattenepithelien

Inulin-Clearance: 81,4 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 105,4 ml/min/1,73 qm

7. Pat. L.S., 75 J.

Klin. Diagnose: Diabetische Nephropathie.

RR: 135/95 mm Hg

Harnstoff: 48,2 mg%

Kreatinin: 1,1 mg%

Urin: Eiweißhauch

Sediment: vereinzelt Leuko., massenhaft Bakterien.

Inulin-Clearance: 55,5 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 46,7 ml/min/1,73 qm

8. Pat. P.B., 41 J.

Klin. Diagnose: chron. Nephritis

RR: 180/110 mm Hg

BSG: 55/98

Harnstoff: 32,1 mg%

Kreatinin: 1,75 mg%

Sediment: einzelne Ery., Leuko. und Epithelien,
massenhaft Bakterien.

Inulin-Clearance: 35,9 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 45,4 ml/min/1,73 qm

9. Patientin M.G., 41 J.

Klin. Diagnose: chron. Glomerulonephritis mit
nephrotischem Einschlag.

RR: 190/120 mm Hg

Harnstoff: 64,2 mg%

Kreatinin: 1,90 mg%

Urin: Esbach 1,5 - 2,8 ‰

Sediment: zahlreiche Ery., Coli-Baktn.

Prätibiale Ödeme und Lidödeme.

Ausgeprägte Dysproteinämie mit Albuminverminderung
und Erhöhung der alpha-1, alpha-2 und gamma-Globu-
line.

Inulin-Clearance: 33,3 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 37,9 ml/min/1,73 qm

10. Patientin H.Z., 65 J.

Klin. Diagnose: Hypertonus mit allgemeiner Gefäß-
sklerose und sekundärer Nierenbe-
teiligung.

RR: 210/105 mm Hg

Harnstoff: 37,5 mg%

Kreatinin: 1,38 mg%

Urin: Esbach 2,0 ‰

Sediment: Bakterien, viele Ery. und hyaline Zylinder.

Inulin-Clearance: 43,3 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 50,5 ml/min/1,73 qm

11. Patientin M.A., 68 J.

Klin. Diagnose: Verdacht auf Pyonephrose.

RR: 170/100 mm Hg

Harnstoff: 37,5 mg%

Urin: Eiweißhauch

Sediment: mehrere Leuko., vereinzelt Ery., viele
Bakterien und Plattenepithelien.

Inulin-Clearance: 78,0 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 54,0 ml/min/1,73 qm

12. Patientin H.K., 50 J.

Klin. Diagnose: chron. Glomerulonephritis.

RR: 150/100 mm Hg

Harnstoff: 55,9 mg%

Kreatinin: 1,47 mg%

Inulin-Clearance: 54,2 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 50,0 ml/min/1,73 qm

13. Patientin F.A., 59 J.

Klin. Diagnose: akute Glomerulonephritis.

RR: 190/120 mm Hg

Harnstoff: 45,1 mg%

Kreatinin: 1,09 mg%

Urin: Esbach 3,0 ‰

Inulin-Clearance: 98,0 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 106,4 ml/min/1,73 qm

14. Patientin E.K., 67 J.

Klin. Diagnose: Kimmelstiel-Wilson'sche Glomeru-
losklerose.

RR: 180/120 mm Hg

Harnstoff: 60,5 mg%

Kreatinin: 1,75 mg%

Inulin-Clearance: 77,5 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 62,5 ml/min/1,73 qm

15. Patientin F.S., 62 J.

Klin. Diagnose: chron. Niereninsuffizienz, infolge
chron. Pyelonephritis.

RR: 200/120 mm Hg

Harnstoff: 90,7 mg%

Kreatinin: 3,75 mg%

Sediment: viele Leuko. und Baktn.

Inulin-Clearance: 13,1 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 23,1 ml/min/1,73 qm

B. Nierengesunde Patienten.

16. Pat. H.M., 40 J.

Klin. Diagnose: Hypertonie (keine renale Genese).

RR: 170/95 mm Hg

Harnstoff: 26,7 mg%

Kreatinin: 0,86 mg%

Urin: kein Eiweiß

Sediment: o.p.B.

Inulin-Clearance: 148,4 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 117,3 ml/min/1,73 qm

17. Patientin S.K., 31 J.

Klin. Diagnose: Eisenmangelanämie, infolge Hypermenorrhoe.

RR: 120/80 mm Hg

Urin: Eiweißhauch

Sediment: vereinzelt Leuko.

Inulin-Clearance: 119,0 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 68,0 ml/min/1,73 qm

18. Pat. J.D., 19 J.

Klin. Diagnose: renale Glucosurie.

RR: 130/80 mm Hg

Harnstoff: 29,5 mg%

Kreatinin: 0,84 mg%

Inulin-Clearance: 112,0 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 72,0 ml/min/1,73 qm

19. Pat. E.B., 43 J.

Klin. Diagnose: Silikose I. Grades.

RR: 150/95 mm Hg

Harnstoff: 37,2 mg%

Kreatinin: 0,67 mg%

Inulin-Clearance: 160,0 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 112,0 ml/min/1,73 qm

20. Pat. B.E., 32 J.

Klin. Diagnose: Hyperthyreose.

RR: 140/80 mm Hg

Harnstoff: 32,4 mg%

Urin: Esbach 0,9 ⁰/oo

Inulin-Clearance: 106,4 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 95,4 ml/min/1,73 qm

21. Patientin A.B., 50 J.

Klin. Diagnose: Cholecystitis.

RR: 155/85 mm Hg

Harnstoff: 42,8 mg%

Kreatinin: 0,96 mg%

Urin: Eiweißhauch

Sediment: vereinzelt Leuko.

Inulin-Clearance: 125,0 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 101,0/min/1,73 qm

22. Pat. A.G., 42 J.

Klin. Diagnose: arterielle Durchblutungsstörung
(Unterschenkeltyp).

RR: 120/80 mm Hg

Harnstoff: 42,8 mg%

Kreatinin: 1,10 mg%

Urin: kein Eiweiß

Sediment: o.p.B.

Inulin-Clearance: 110,2 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 83,4 ml/min/1,73 qm

23. Patientin R.K., 27 J.

Klin. Diagnose: Euthyreote Struma.

RR: 115/80 mm Hg

Harnstoff: 26,7 mg%

Kreatinin: 0,59 mg%

Urin: Eiweißhauch

Sediment: o.p.B.

Inulin-Clearance: 124,7 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 74,2 ml/min/1,73 qm

24. Pat. G.W., 30 J.

Klin. Diagnose: rezidivierende Ulcera duodeni.

RR: 120/85 mm Hg

Harnstoff: 32,1 mg%

Kreatinin: 1,04 mg%

Urin: Eiweiß negativ

Inulin-Clearance: 127,6 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 95,3 ml/min/1,73 qm

25. Patientin A.S., 63 J.

Klin. Diagnose: Altersdiabetes.

RR: 110/70 mm Hg

Harnstoff: 32,1 mg%

Kreatinin: 0,84 mg%

Urin: Eiweißhauch, Zuckerausscheidung 30 g/Tag

Inulin-Clearance: 118,2 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 125,0 ml/min/1,73 qm

26. Pat. A.R., 40 J.

Klin. Diagnose: Claudicatio intermittens.

RR: 160/85 mm Hg

Harnstoff: 29,3 mg%

Kreatinin: 0,79 mg%

Inulin-Clearance: 127,0 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 93,3 ml/min/1,73 qm

27. Pat. E.K., 23 J.

Klin. Diagnose: Verdacht auf Phäochromocytom.

RR: 130/80 mm Hg

Harnstoff: 40,9 mg%

Kreatinin: 0,99 mg%

Urin: Eiweißhauch

Sediment: einzelne Leuko., Schleim und Platten-
epithelien.

Inulin-Clearance: 102,9 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 116,6 ml/min/1,73 qm

28. Pat. W.S., 30 J.

Klin. Diagnose: abgeheilte rechtsseitige Pleuritis
exsudativa.

RR: 140/90 mm Hg

Harnstoff: 38,7 mg%

Kreatinin: 1,01 mg%

Inulin-Clearance: 135,0 ml/min/ 1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 94,7 ml/min/1,73 qm

29. Pat. J.R., 60 J.

Klin. Diagnose: Hypertonie mit geringer allge-
meiner Gefäßsklerose.

RR: 220/110 mm Hg

Harnstoff: 39,8 mg%

Kreatinin: 0,87 mg%

Urin und Sediment: o.p.B.

Inulin-Clearance: 100,7 ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 85,0 ml/min/1,73 qm

30. Pat. B.R., 59 J.

Klin. Diagnose: chron. Gastritis.

RR: 160/85 mm Hg

Harnstoff: 42 mg%

Kreatinin: 0,75 mg%

Inulin-Clearance: 116,8ml/min/1,73 qm

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance: 92,0 ml/min/1,73 qm

2. Gegenüberstellung und Vergleich der Clearance-Werte.

Zur besseren Veranschaulichung seien die Clearance-Werte, so wie sie sich nach den beiden verschiedenen Verfahren ergaben, noch einmal - tabellarisch geordnet - zusammengestellt (ebenfalls unterschieden nach den Gruppen: nierenkrank und nierengesund).

Patienten	INULIN- clearance (ml/min/1,73qm)	Co ⁵⁷ -Vit-B12- clearance (ml/min/1,73qm)
1. F.D.	37,0	35,5
2. E.V.	26,2	27,3
3. J.P.	87,9	89,0
4. A.M.	75,0	73,0
5. H.R.	60,9	72,9
6. N.W.	81,4	105,4
7. L.S.	55,5	46,7
8. P.B.	35,9	45,4
9. M.G.	33,3	37,9
10. H.Z.	43,3	50,5

Patienten	INULIN- clearance (ml/min/1,73qm)	Co ⁵⁷ -Vit-B12- clearance (ml/min/1,73qm)
11. M.A.	78,0	54,0
12. H.K.	54,2	50,0
13. F.A.	98,0	106,4
14. E.K.	77,5	62,5
15. F.S..	13,1	23,1
16. H.M.	148,4	117,3
17. S.K.	119,0	68,0
18. J.D.	112,0	72,0
19. E.B.	160,0	112,0
20. B.E.	106,4	95,4
21. A.B.	125,0	101,0
22. A.C.	110,2	83,4
23. R.K.	124,7	74,2
24. G.W.	127,6	95,3
25. A.S.	118,2	125,0
26. A.R.	127,0	93,3
27. E.K.	102,9	116,6
28. W.S.	135,0	94,7
29. J.R.	100,7	85,0
30. B.R.	116,8	92,0

Tabelle 1

Gegenüberstellung der Clearance-Werte mittels der Inulin-Methode einerseits und dem single-shot-Co⁵⁷-Vit-B12-Verfahren andererseits.

Ordnet man in einer graphischen Darstellung für jeden Patienten die bestimmten Inulin-Clearance-Werte (Ordinate) den jeweils entsprechenden Co^{57} -Vit-B₁₂-Werten (Abszisse) zu, so ergibt sich folgende Abbildung.

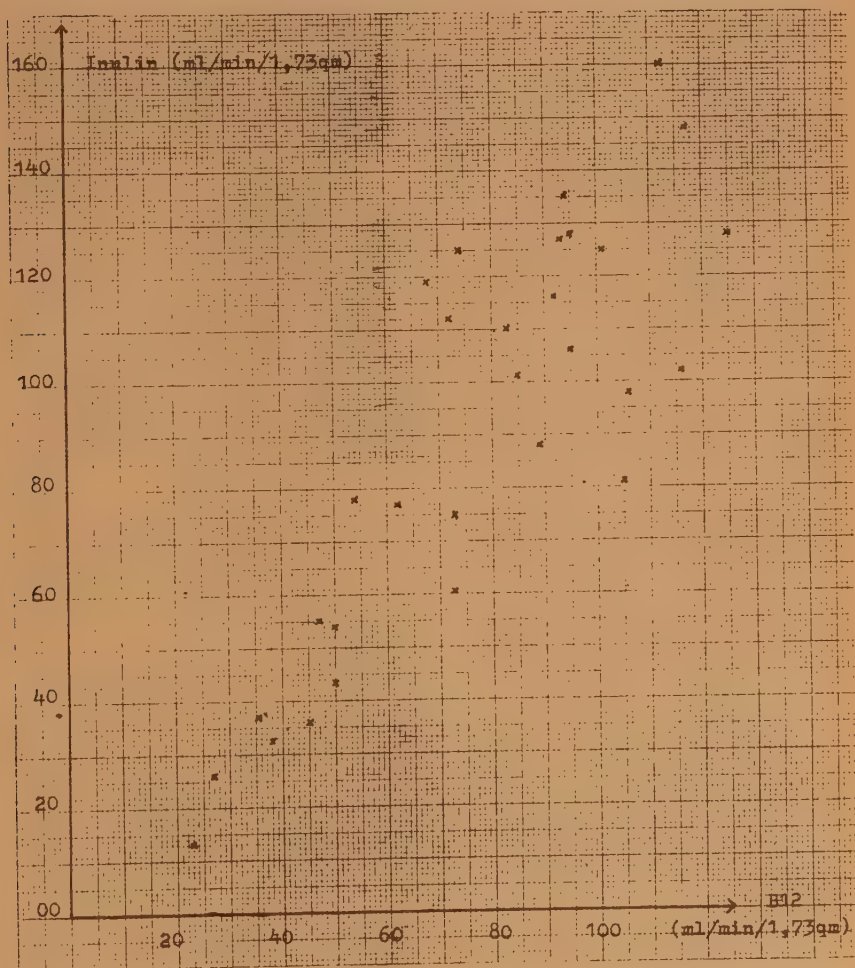


Abb. 2

Zuordnung der Einzelwerte nach der Inulin- und der Co^{57} -Cyanocobalamin-Clearance.

3. Statistische Auswertung.

Zur Beurteilung der Frage, inwieweit es möglich ist die (herkömmliche) Inulin-Clearance durch das single-shot-Co⁵⁷-Vit-Bl2-Verfahren zu ersetzen, wurde eine statistische Bearbeitung der angefallenen Rohwerte vorgenommen.

Zunächst ging es darum, die Werte beider Verfahren miteinander zu korrelieren, um so ein Maß der Übereinstimmung zu erhalten.

Der Korrelationskoeffizient errechnet sich aus:

$$r = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{N}}{\sqrt{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}} \sqrt{\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{N}}}$$

Unsere Meßergebnisse nach dieser Formel verrechnet, ergaben einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,854$. In diesem Wert kommt eine relativ hohe Übereinstimmung zwischen beiden Verfahren zum Ausdruck. Im weiteren bestimmten wir die Regressionsgleichung nach der Formel $y = bx + a$. Es ergab sich $y = 1,167x - 0,94$, dabei repräsentieren x die Vit-Bl2- und y die Inulin-Clearance-Werte. Die Ordinate wird hierbei bei $a = -0,94$ von der Regressionsgeraden geschnitten. Die Regressionsgerade - graphisch dargestellt - läßt sich aus folgender Abbildung ansehen (umseitig).

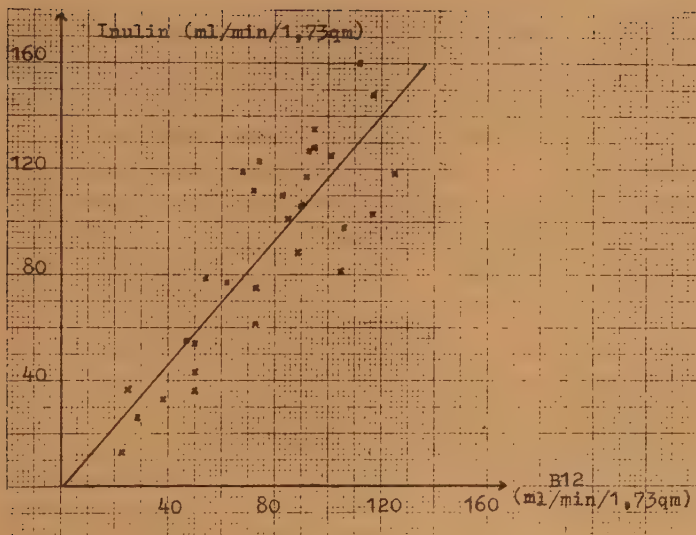


Abb. 3

Regressionsgerade im Korrelationsdiagramm

Wie aus den bisherigen Berechnungen hervorgeht, besteht somit ein Zusammenhang zwischen beiden Verfahren der Clearance-Ermittlung. In Übereinstimmung mit den Voruntersuchern (wobei wir uns insbesondere auf die Arbeit von J.P. HAAS und W. PRELLWITZ, 1966, beziehen möchten) scheint demnach das single-shot-Co⁵⁷-Cyanocobalamin-Verfahren geeignet, die klassische Inulin-Methode zu ersetzen.

Diese Aussage stützt sich jedoch auf eine gesamtheitliche Auswertung des Materials. D.h., sie ist gewonnen ohne Differenzierung der Vpn. nach den Merkmalen nierengesund und nierenkrank.

Da man nach Abb. 1 vermuten konnte, daß bei niedrigen Clearance-Werten der Zusammenhang zwischen beiden Methoden erheblich enger ist, als bei höheren Werten, führten wir zur näheren Klärung dieser Zusammenhänge eine Aufteilung der Stichprobe durch. Es wurden die bei den einzelnen Patienten vorgefundenen Inulin-Clearance-Werte - geordnet nach der Höhe ihres Ausfalls - aufgetragen. Diesen ordneten wir dann die zugehörigen Vit-B12-Werte zu. Hierbei ergab sich folgende Verteilung.

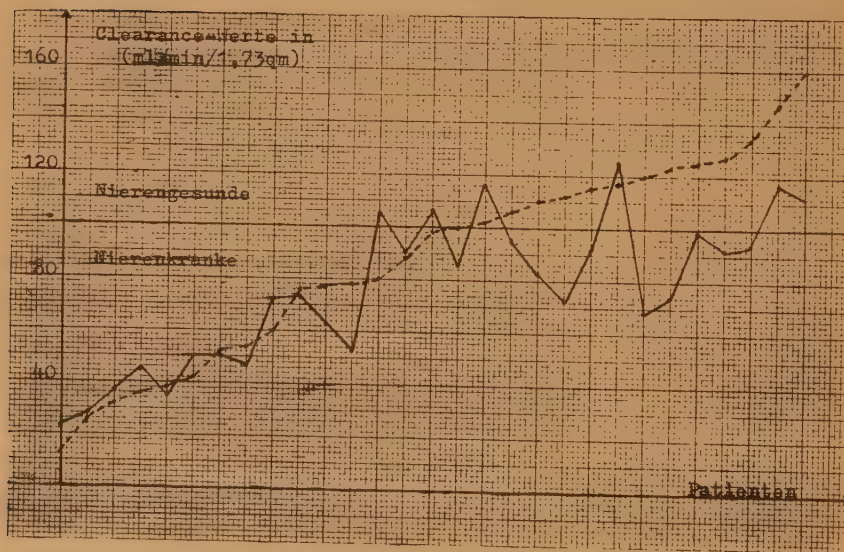


Abb. 4

Co⁵⁷-Vit-B12-Clearance-Werte (durchgezogene Linie)
in Abhängigkeit von steigenden Inulin-Clearance-Werten
(gestrichelte Linie).

Bei Betrachtung der Kurvenverläufe zeigt sich, daß im Bereich normaler Inulin-Clearance-Werte (über 100 ml/min/1,73qm) die entsprechenden Co⁵⁷-Vit-B12-Werte im Durchschnitt niedriger liegen, während im Bereich pathologischer Clearance-Werte (unter 100 ml/min/1,73qm) Inulin- und Co⁵⁷-Vit-B12-Werte eine weitgehendere Entsprechung aufweisen.

Bei einer in dieser Weise vorgenommenen Aufteilung der Stichprobe ergibt sich somit die Vermutung, daß die Mittelwerte bei normalen und pathologischen Clearance-Werten unterschiedlich sind. Denn wie aus Abb. 3 ersichtlich wird, lieferten von den 15 klinisch nierengesunden Patienten (deren Inulin-Clearance-Werte sämtlich über 100 ml/min/1,73qm lagen) 10 Patienten Co⁵⁷-Vit-B12-Ausscheidungswerte unter 100 ml/min/1,73qm, Werte also, die als pathologisch anzusehen sind. Dieser Umstand legt die Annahme nahe, daß die Stichprobe der Vpn. hinsichtlich des Zusammenhanges nicht homogen ist, sondern nach dem Merkmal: nierenkrank bzw. nierengesund differenziert.

Die sich (aus Abb. 3) ergebende Vermutung, daß der Zusammenhang zwischen beiden Bestimmungsverfahren ein anderer ist, je nachdem, ob man von nierenkranken oder nierengesunden Vpn. ausgeht (Unterschiede der Mittelwerte), erschien unter klinischen Gesichtspunkten von besonderer Bedeutung. Zur Absicherung dieser Hypothese führten wir daher den verteilungsfreien Wilcoxon-Test durch. Es ergibt sich für den oberen Teil der Kurve eine Rangsumme von $T = 4$, die hochsignifikant bei $N = 15$ ist. Die Verfahren unterscheiden sich also bei hohen Werten bedeutsam. Zum unteren Teil der Kurve ergibt sich eine Rangsumme von $T = 50,5$, die bei $N = 15$ nicht signifikant ist. Es läßt sich also zeigen, daß bei niedrigen Werten die beiden Verfahren sich nicht nachweisbar unterscheiden.

Demnach ergibt sich also, daß nicht in allen Bereichen der Kurve die Inulin-Werte aus den Co⁵⁷-Vit-B12-Werten mit gleicher Wahrscheinlichkeit vorausgesagt werden können. Aus diesem Grund scheint es nicht zulässig, über alle Werte Korrelationen bzw. eine gemeinsame Regressionsgleichung zu bestimmen, da die Stichprobe der Vpn. hinsichtlich des Zusammenhanges der beiden Verfahren heterogen ist. Der auf Seite 30 angegebene Korrelationskoeffizient ist also lediglich als eine Schätzung anzusehen, da er über alle Vpn. errechnet wurde.

Die Auswertung unseres Materials unter statistischen Gesichtspunkten gelangt somit zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:

Geht man beim Vergleich der beiden Methoden nur (bzw. in der Hauptsache) von nierenkranken Patienten aus - wie dies z.B. in der Untersuchung von J.P. HAAS und W. PRELLWITZ, 1966, der Fall ist -, so läßt sich tatsächlich ein hoher Zusammenhang zwischen beiden Verfahren feststellen. Wird die Stichprobe jedoch aufgeteilt, d.h. werden - wie bei unserer Versuchsanordnung - Nierengesunde und Nierenkranke, zu je gleichen Anteilen herangezogen, so ist ein solcher Zusammenhang, zumindest nicht in gleichem Umfang gegeben. Daraus ergibt sich, daß eine Ersetzbarkeit der klassischen Inulin-Clearance durch das single-shot-Co⁵⁷-Vit-B12-Verfahren möglich ist, sofern man sich auf nierenkranke Patienten beschränkt. Bei nierengesunden Vpn. hingegen ist die Ersetzbarkeit jedoch fraglich. Dies dürfte vermutlich auch für jene, die Klinik naturgemäß am meisten interessierenden Patientengruppen gelten, deren Inulin-Clearance-Werte sich im Übergangsbereich zwischen gesund und krank befinden.

V. Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.

In der Diagnostik von Nierenerkrankungen hat sich die Inulin-Clearance zur Bestimmung des GF allgemein eingeführt. Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist die Frage einer möglichen Ersetzbarkeit dieser Methode durch ein anderes Verfahren.

Unter klinisch-praktischen Gesichtspunkten bestand immer schon das Bedürfnis, ein Verfahren zu finden, das bei gleicher Genauigkeit der Werte in Durchführung und Auswertung weniger Aufwand erfordert. Vor allem schien es erstrebenswert auf die im Rahmen der Inulin-Clearance notwendige Katheterisierung des Patienten verzichten zu können, zumal dieser Eingriff neben der subjektiven Belastung des Patienten immer eine Quelle möglicher Infektionsgefährdungen darstellt.

Im Co⁵⁷-Vit-B12 fand man nun eine Substanz, die in vieler Hinsicht für diese Zwecke geeignet erscheint. Wie aus zahlreichen Arbeiten vor allem anglo-amerikanischer Autoren hervorgeht, soll Vit-B12 dem gleichen Ausscheidungsmodus wie Inulin unterliegen, d.h., nach Absättigung der mit 12 μ g B12/ml angegebenen Plasmaproteinbindung soll auch hier die Ausscheidung ausschließlich glomerulär erfolgen. Dabei kann Co⁵⁷-Vit-B12 infolge fehlender primärer β -Strahlung und relativ weicher γ -Strahlung bedenkenlos zu diagnostischen Zwecken verwendet werden. Auch ist die Strahlenbelastung des Patienten bei den zur Messung notwendigen Aktivitäten (3 μ ci) äußerst gering und die Strahlung selbst messtechnisch gut erfaßbar.

Ein Vergleich beider Verfahren - jeweils im Fließgleichgewicht durchgeführt - ergab nach Angaben verschiedener Autoren eine hohe Übereinstimmung der anfallenden Meßergebnisse. Der Quotient, gebildet aus Co^{57} -Vit-B12- und Inulin-Werten wird mit 0,99 bei einer Standardabweichung von 0,09 bzw. 0,15 angegeben.

In einem weiteren Schritt versuchte man nun die Bestimmung des GF mittels Co^{57} -Vit-B12 im sog. single-shot-Verfahren durchzuführen. Diese Methode erlaubt es, nach einmaliger i.v. Applikation von Co^{57} -Vit-B12 die Größe des GF aus dem Aktivitätsabfall im Plasma zu bestimmen, da ja - wie in Vorversuchen festgestellt - der Verlust an aktivem Co^{57} -Vit-B12 im Plasma nach Absättigung der Plasma-proteinbindungskapazität allein auf die glomeruläre Filtration zu beziehen ist. Auf Urinuntersuchungen und die damit verbundene Dauerkatheterisierung des Patienten kann bei dieser Form der Clearance-Bestimmung verzichtet werden. Verständlicherweise gewinnt daher das single-shot-Verfahren erheblich an Interesse.

Die Forschungen zu diesem Fragenkomplex sind jedoch noch nicht abgeschlossen. So z.B. scheint noch nicht genügend geklärt, ob dieses Verfahren in jedem Falle - z.B. unabhängig davon, ob es sich um Nierenkranke oder -gesunde handelt - das Gleiche leistet wie die bisher geübte Inulin-Methode. An dieser Stelle sucht die vorliegende Arbeit ihren Ansatz. Mittels Vergleichsuntersuchungen an nierenkranken und nierengesunden Vpn., sowie unter Anwendung verschiedener statistischer Verfahren, sollten die in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse überprüft werden.

Im einzelnen gingen wir wie folgt vor: Bei 15 klinisch nierengesunden und 15 nierenkranken Vpn. wurde das GF jeweils einmal nach der klassischen Inulin-Methode im Fließgleichgewicht und 24 Stunden später mittels Co⁵⁷-Vit-B12 im single-shot-Verfahren bestimmt. Die anfallenden Werte wurden einer statistischen Bearbeitung unterzogen.

Bereits beim Betrachten des Korrelationsdiagramms ließ sich vermuten, daß der Zusammenhang zwischen den beiden Bestimmungsverfahren ein anderer ist, je nachdem ob man von nierenkranken oder von nierengesunden Vpn. ausgeht. In der Gruppe der gesunden Vpn. ergaben sich nämlich nach der Inulin-Methode stets normale Werte, während das single-shot-Verfahren durchschnittlich pathologische Clearance-Werte zu liefern schien. Bei nierenkranken Vpn., d.h., bei Patienten mit primär eingeschränkter Nierenfunktion zeigt sich dagegen eine hohe Übereinstimmung der nach den beiden verschiedenen Verfahren ermittelten Clearance-Werte. In den daraufhin durchgeführten verteilungsfreien Wilcoxon-Test konnte diese Vermutung gesichert werden. Die bei Vpn. mit normaler Nierenfunktion - d.h. Inulin-Clearance-Werten über 100 ml/min/1,73 qm - errechnete Rangsumme von $T = 4$ entspricht bei $N = 15$ einer hohen Signifikanz der beiden Bestimmungsverfahren. Im Bereich pathologischer Clearance-Werte dagegen wird durch eine Rangsumme von $T = 50,5$ bei $N = 15$ deutlich, daß sich Inulin- und Co⁵⁷-Vit-B12-Bestimmungsmethode nicht nachweisbar unterscheiden.

Damit kann als erwiesen gelten, daß die Stichprobe hinsichtlich des Zusammenhanges heterogen ist, und zwar differenziert nach dem Merkmal nierengesund und nierenkrank.

Der bei zunächst gesamtheitlicher Auswertung der Meßergebnisse ermittelte Korrelationskoeffizient von 0,854, der eine hohe Übereinstimmung zwischen den beiden Bestimmungsverfahren zum Ausdruck bringt, darf unter diesem Gesichtspunkt (verschiedene Mittelwerte bei nierenkranken und nierengesunden Vpn.) lediglich als eine Schätzung angesehen werden.

Hätte man sich darauf beschränkt, lediglich einen gemeinsamen Korrelationskoeffizienten zu bestimmen, so hätte sich ergeben, daß die beiden Verfahren gleichwertig sind, d.h., eine Ersetzbarkeit der Inulin-Methode durch das Co^{57} -Vit-B12-single-shot-Verfahren durchgängig möglich ist. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Stichprobe nach dem Merkmal nierengesund und nierenkrank differenziert (Wilcoxon-Test) wird deutlich, daß sich zwar bei nierenkranken Patienten die nach den beiden verschiedenen Verfahren ermittelten Werte nicht erheblich voneinander unterscheiden, daß bei nierengesunden dagegen eine deutliche Diskrepanz besteht.

Bei Auswertung unseres Untersuchungsmaterials unter statistischen Gesichtspunkten gelangen wir somit zusammenfassend zu dem Ergebnis, daß die Ersetzbarkeit der Inulin-Clearance durch das single-shot- Co^{57} -Vit-B12-Verfahren nur bei nierenkranken, nicht aber bei nierengesunden Vpn. uneingeschränkt möglich ist. Bei Nierengesunden besteht die Gefahr, daß Clearance-Bestimmungen mittels Co^{57} -Vit-B12 pathologische Werte liefern und damit klinisch zu Fehldiagnosen führen könnten.

In der uns zugänglichen Literatur wurde diese Beobachtung bisher nicht mitgeteilt, offenbar deshalb, weil man beim Vergleich der beiden

Verfahren stets von einem Korrelationskoeffizienten ausging, d.h., keine weiteren Merkmalsdifferenzierungen innerhalb der gewählten Stichproben vornahm. Auch könnte es möglich sein, daß man bei den Vergleichsuntersuchungen nur bzw. überwiegend von Nierenkranken ausging.

Fragt man sich abschließend nach möglichen Erklärungen für die Unterschiede in den Ergebnissen beider Verfahren, so bieten sich hierfür verschiedene Hypothesen an. Am meisten wahrscheinlich erscheint die Annahme, daß der Ausscheidungsmodus von Co^{57} -Vit-B12 nicht ganz der gleiche ist, wie der des Inulin. Zum Beispiel wäre es möglich, daß Co^{57} -Vit-B12 bei Nierengesunden nicht nur glomerulär filtriert, sondern zusätzlich tubulär rückresorbiert wird, während bei nierenkranken Patienten durch Ausfall der tubulären Rückresorption ausschließlich eine glomeruläre Filtration erfolgt. Unterschiede in der renalen Elimination von Co^{57} -Vit-B12 in Bezug auf Nierenkranke und Nierengesunde erscheinen umso eher denkbar, als solche Verhältnisse vom endogenen Kreatinin her schon länger bekannt sind (P. DOERING, R. KOCH, H. SCHROETER u. M. SCHWAB, 1953; P. DOERING, H. SCHROETER, W. SCHUBERT u. M. SCHWAB, 1953). Weitere Untersuchungen müßten hier einsetzen. Bei der Bedeutung, die dem Co^{57} -Vit-B12-single-shot-Verfahren für die Klinik zukommt, erschiene dies durchaus erstrebenswert.

VI. Literaturverzeichnis

- | | |
|---|--|
| Adam, W.E.,
H. Hardt,
K.G. Bonatz und
S. Bettge | Untersuchungen zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates mit radioaktivem Inulin. Klin.Wschr. <u>45</u> , 818 (1967) |
| Aurell, M., | Estimating glomerular filtration-rate. Lancet 7404, 188 (1965) |
| Bettge, S.,
G. Simon | Eine Methode zur Berechnung der Nierenclearance ohne Harnblasenkatheterisierung (dargestellt an der PAH-Clearance). Z.ges.exp.Med. <u>125</u> , 116 (1955) |
| Bettge, S. | Klinische Erfahrungen mit einer neuen Clearancemethode ohne Harnblasenkatheterisierung. Klin.Wschr. <u>34</u> , 426 (1956) |
| Breckenridge, A.,
and A. Metcalfe-Gibson | Methods of measuring glomerular-filtration rate: a comparison of inulin, Vit-B12 and creatinine clearance. Lancet <u>7406</u> , 265 (1965) |
| Cutler, R.E. and
H. Glatte | Simultaneous measurement of glomerular filtration rate and effektive renal plasma flow with 57-Co-Cyanocobalamin and 125-I-Hippuran. J.Lab.clin.Med. <u>65</u> , 1041 (1965) |
| Doering, P.,
R. Koch,
H. Schroeter und
M. Schwab | Die endogene Kreatinin-clearance beim nierenkranken Menschen. Klin.Wschr. <u>31</u> , 489 (1953) |
| Doering, P.,
H. Schroeter,
W. Schubert und
M. Schwab | Die endogene Kreatinin-clearance beim nierengesunden Menschen. Klin.Wschr. <u>31</u> , 301 (1953) |

- Dost, F.H. Die Entwicklung des Clearance-Verfahrens zu einer Funktionsprobe von allgemeiner klinischer Bedeutung. Z.ges.inn. Med. 13, 245 (1958)
- Haas, J.P.,
W. Prellwitz Probleme, Methodik und Ergebnisse der single-shot- Co^{57} -Cyanocobalamin-Clearance. Strahlentherapie 4, 131 (1966)
- Heinze, H.G.,
G. Hör,
H. Steinhoff,
H.W. Pabst und
D. Hadid Jod- 131 -Inulin zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates. Münchn.med.Wschr. 1594 (1965)
- Hesse, L. und
H. Uthgenannt Vergleichende Untersuchungen der glomerulären Filtrationsrate mit Co^{57} -Cyanocobalamin und J^{131} -Chlorjodpropylinulin. Klin.Wschr. 45, 573 (1967)
- Kreysel, H.W. Die Verwendung des endogenen Kreatinins und Inulins als Nierenfunktionsproben. Münchn.med.Wschr. 1179 (1957)
- Mertz, D.P. Moderne Clearance-Verfahren. Dtsch.med.Wschr. 1772 (1965)
- Mertz, D.P. Die differentialdiagnostische Bedeutung der Clearance. Dtsch.med.Wschr. 1919 (1965)
- Miller, O.N. Determination of bound Vit-B $_{12}$. Arch.Biochem. and Biophys. 68, 255 (1957)
- Nelp, W.B.,
H.N. Wagner jr.,
R.C. Reba Renal excretion of Vit-B $_{12}$ and its use in measurement of glomerular filtration rate in man. J.Lab.clin.Med. 63, 480 (1964)
- Roe, J.H.,
J.H. Epstein und
N.P. Goldstein Photometric method for determination of inulin in plasma and urine. J.Biol.Chem., Baltimore 178, 839 (1949)

- Sarre, H. Restzustände und Defektheilungen nach Nierenentzündungen. Dtsch.med.Wschr. 87, 833 (1962)
- Schirmeister, J., H. Willmann und H. Kiefer Plasmakreatinin als grober Indikator der Nierenfunktion. Dtsch.med.Wschr. 89, 1018 (1964)
- Schmidt, H.A.E. Untersuchungen über die Verwendbarkeit von Inulin-¹³¹-Jod zur Funktionsdiagnostik der Nieren. 1. Mitteilung Klin. Wschr. 42, 966 (1964)
- Schmidt, H.A.E. Untersuchungen über die Verwendbarkeit von Inulin-¹³¹-Jod zur Funktionsdiagnostik der Nieren. 2. Mitteilung Klin.Wschr. 42, 967 (1964)
- Schwalb, H. und H. Hensel Die endogene Kreatinin-Clearance und ihre klin. Bedeutung als Nierenfunktionsprüfung. Med.Klin. 1421 (1952)
- Schwab, M. Die endogene 24-Std. Kreatininclearance - eine klinische brauchbare Methode zur Bestimmung des Glomerulumfiltrats. Klin.Wschr. 31, 1030 (1953)
- Slapak, M. and D.M. Hume A new method of estimating glomerular filtration rate. Lancet 7395, 1095 (1965)
- Uhlmann, W. Zur Problematik der Totalclearancemethodik. 1. Mitteilung Klin.Wschr. 33, 606 (1955)
- Uhlmann, W. Zur Problematik der Totalclearancemethodik. 2. Mitteilung Klin.Wschr. 33, 713 (1955)
- Watkin, D.M., C.H. Barrows, B.F. Chow and N.W. Shock Renal clearance of intravenously administred Vit-B12. Proc.soc. exp. Biol. 107, 219 (1961)

Lebenslauf.

Am 15. Juni 1944 wurde ich als Tochter des prakt. Arztes Dr. med. Siegfried Pontani und seiner Ehefrau Hilde geb. Brinktrine in Weilburg/Lahn geboren.

Nach vierjähriger Grundschulausbildung besuchte ich von 1954 bis 1963 das Gymnasium in Weilburg. Im Februar 1963 erhielt ich das Reifezeugnis und studierte ab Sommersemester 1963 zunächst in Frankfurt, dann in Marburg und zuletzt in Gießen Medizin. Hier bestand ich am 6. Februar 1969 das medizinische Staatsexamen. Seit 10. Februar 1969 bin ich als Medizinalassistentin im Kreis- und akademischen Krankenhaus Gießen in Lich tätig.

Die vorliegende Arbeit führte ich ab 1967 an der Medizinischen Poliklinik der Universität Gießen auf Anregung von Herrn Prof. Dr. med. S. Bettge, dem damaligen kommissarischen Direktor der Medizinischen Poliklinik, durch. Ich danke Herrn Prof. Dr. Bettge für die Überlassung des Themas, sowie seine freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Foto-Druck
Chemoprint oHG.
Gießen